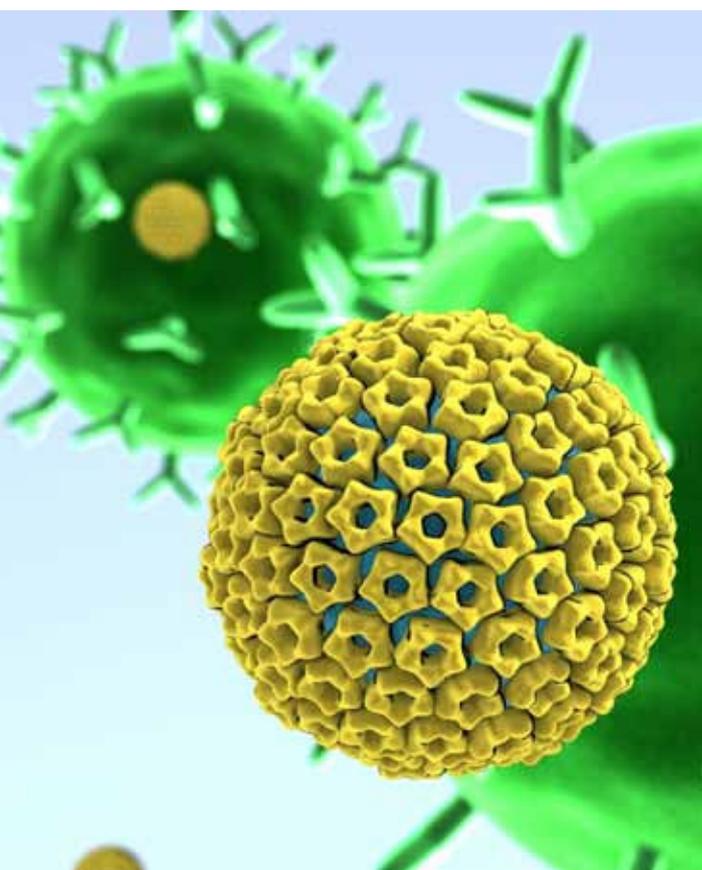


## Au sommaire de ce numéro



Le virus d'Epstein-Barr : déclencheur viral de la sclérose en plaques ?



Borréliose et co-infections : quelles approches cliniques ?



Les infections virales et leur lien avec les troubles auto-immuns : le rôle essentiel des outils biologiques

Les **infections** : leur rôle dans le développement et l'entretien des **maladies chroniques**



## Editorial

**En janvier dernier, l'Institut 3IDI est devenu l'Institut Français de Micro-immunothérapie, IFMi !**

Du changement, oui, mais dans la continuité car l'esprit qui anime notre institut demeure intact !

Ce renouvellement s'inscrit dans une évolution naturelle : vous êtes toujours plus nombreux à vouloir vous former et vous informer sur la micro-immunothérapie, nous recevons chaque jour de plus en plus d'appels de patients en recherche de thérapeutes... Nous nous devons d'évoluer !

Outre le volet recherche, nos activités vont s'intensifier dans les mois à venir avec des séminaires de formation toujours plus orientés vers la pratique et, nous l'espérons, adaptés à vos attentes !

**La micro-immuno se fait la voix du système immunitaire** quand celui-ci défaille ou déraile... Rendre au système immunitaire son rôle central dans l'équilibre homéostatique, tel est l'objectif que nous allons poursuivre à travers nos formations, publications, la plateforme d'aide médicale HelpMI... et le nouveau site internet qui verra le jour dans les prochains mois.

Dans le même esprit d'évolution, notre magazine Focus change de nom ! Je suis heureuse de vous présenter « **Micro-immuno, le mag** » dans lequel vous retrouverez toujours des articles sur la micro-immunothérapie, des cas cliniques et des actualités sur nos activités.

Je vous laisse donc découvrir ce premier numéro de « **Micro-immuno, le mag** » dans lequel vous pourrez lire avec attention les textes sur différents thèmes tels que la borréliose et les co-infections, le rôle de l'EBV dans le déclenchement de la sclérose en plaques, ainsi que l'importance des outils biologiques dans les infections virales et leur lien avec les troubles auto-immuns.

Au nom de toute l'équipe IFMi, je vous remercie de nous accompagner dans cette aventure de la micro-immunothérapie et en profite pour remercier tous ceux qui s'impliquent à nos côtés depuis tant d'années avec enthousiasme.

Bonne lecture !

**Anne Gaborit**

Coordinatrice de la communication francophone

## Au sommaire

**p.2 Editorial**

**p.3 Borréliose et co-infections : quelles approches cliniques ?**

**Dr Claire Delval (France)**

Article basé sur la conférence au cours de la journée thématique sur la maladie de Lyme à Tours le 7 octobre 2017.

**p.5 Les infections virales et leur lien avec les troubles auto-immuns : le rôle essentiel des outils biologiques**

**Dr Frédéric Rimaz, biologiste (Suisse)**

Article basé sur la conférence du Dr Frédéric Rimaz au congrès ICOMi 2017. Retrouvez la présentation originale sur : <http://icomi2017.org/plenary-sessions/>

**p.8 Le virus d'Epstein-Barr : déclencheur viral de la sclérose en plaques ?**

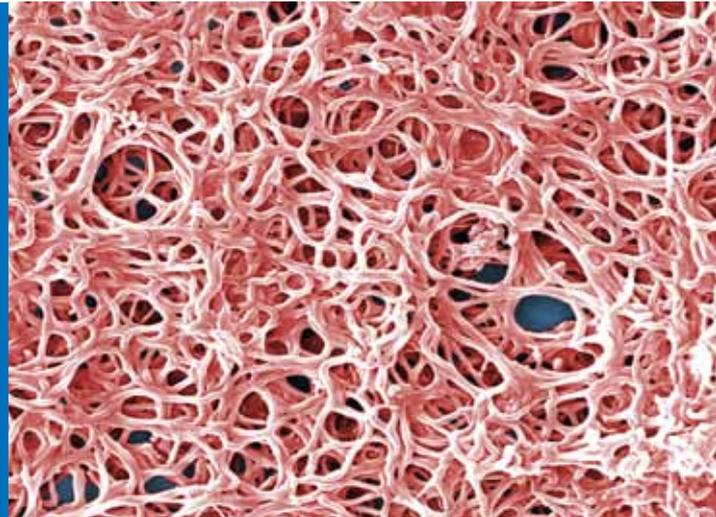
**Dr Walter Wührer (Salzbourg, Autriche)**

**p.13 Activités de l'Institut**

# Borréliose et co-infections : quelles approches cliniques ?

**Dr Claire Delval (France)**

Article basé sur la conférence au cours de la journée thématique sur la maladie de Lyme à Tours, le 7 octobre 2017.



## Introduction

La borréliose, ou maladie de Lyme, est une maladie infectieuse liée à une bactérie du genre *Borrelia*. Si elle guérit dans 80 à 90% des cas après une phase aiguë correctement traitée, elle peut parfois, si les circonstances lui sont favorables, évoluer vers une forme chronique, beaucoup plus compliquée à soigner. La bactérie *Borrelia* est transmise par la morsure d'une tique, qui agit comme vecteur. Parmi les espèces de tiques qui mordent l'homme, *Ixodes ricinus* est la plus répandue en Europe. D'autres espèces plus communes chez les animaux, comme *Dermacentor*, peuvent également parfois piquer les humains.

La maladie a été décrite pour la première fois aux États-Unis dans les années 70, mais son incidence a énormément augmenté ces dernières années. Environ 30 000 nouveaux cas sont déclarés chaque année en France, avec une moyenne de 51 cas pour 100 000 habitants en 2015<sup>1</sup>. Cependant, il existe des divergences importantes au niveau de ces chiffres : la prévalence de la maladie est largement sous-estimée étant donné que l'obligation de déclarer les cas de borréliose n'existe pas en France. De plus, la tique peut également transmettre d'autres pathogènes, comme des bactéries : *Rickettsia*, *Bartonella*, *Anaplasma* ou *Francisella*, des parasites comme *Babesia*, des virus comme celui de l'encéphalite à tiques ou même des levures comme *Candida*<sup>2-3</sup>. Ces pathogènes causent des symptômes similaires à ceux de la maladie de Lyme, mais il ne s'agit pas réellement d'une borréliose. Selon une étude menée en 2014 sur environ 3 000 patients atteints de Lyme chronique, 50% étaient porteurs de co-infections<sup>4</sup>. Les plus fréquentes étant les co-infections par *Babesia* (30%), *Bartonella* (28%) et *Mycoplasma* (15%)<sup>4,5</sup>.

L'infection par *Borrelia* peut de même entraîner un état d'immunodéficience acquise chez le patient, qui favorise la réactivation de certains virus qui persistent à l'état latent dans l'organisme, comme le virus d'Epstein-Barr (EBV) ou le cytomégalo virus (CMV).

## Tableau clinique et physiopathologie

On peut distinguer essentiellement 2 stades dans la progression de la borréliose :

- **Phase précoce ou primaire localisée** : On peut constater l'apparition de lésions cutanées, comme l'érythème migrant : il s'agit d'un érythème plat, sans relief ni démangeaison, arrondi, en forme de cible et centré sur la piqûre de la tique. Des érythèmes multiples apparaissent rarement. En général, l'érythème ne se manifeste pas immédiatement mais survient entre 2 et 30 jours après la piqûre. Il n'est pas douloureux et disparaît de lui-même. Il arrive que l'on observe d'autres symptômes comme une paralysie faciale sans érythème, des symptômes grippaux, des céphalées ou des troubles digestifs.
- **Phase disséminée** : on associe en général à la borréliose disséminée des symptômes cutanés, neurologiques et/ou articulaires. D'une part, au niveau neurologique, on peut voir des douleurs radiculaires atypiques, des paresthésies (fourmillement, par exemple), rarement des parésies ou paralysies. Les céphalées sont fréquentes et sont le reflet d'une méningo-encéphalite frustrée. Enfin, sont très fréquents des signes plus généraux comme la fatigue intense, les troubles du sommeil, les troubles de concentration et les troubles de l'humeur. Il peut exister aussi des douleurs articulaires pouvant toucher n'importe quelle articulation, mais surtout elles sont atypiques dans leur rythme et leur topographie (douleurs migratrices).



D'autres symptômes plus rares peuvent également être observés chez les malades, dans les formes chroniques :

- manifestations cutanées : ex. lymphocytome cutané, acrodermatite chronique ;
- manifestations vasculaires : ex. vascularite ;
- manifestations oculaires : ex. hallucinose, photophobie, conjonctivite, uvéite ;
- manifestations cardiaques : ex. troubles du rythme.

### Une maladie difficile à diagnostiquer

Le diagnostic de la maladie de Lyme est avant tout clinique et il est très important d'envisager les différents diagnostics différentiels. Lorsque l'on constate l'érythème migrant il faut tout d'abord exclure la présence d'autres infections qui pourraient provoquer des lésions semblables (morsure d'autres insectes, érysipèle, etc.). Il convient de signaler que l'apparition de la maladie elle-même peut-être très retardée, car si le patient est en bonne santé et possède un système immunitaire efficace, les symptômes peuvent apparaître des mois voire des années plus tard, que le malade ait repéré ou non la piqûre au moment où elle a eu lieu. Les tests sérologiques, qu'il s'agisse des tests Elisa ou d'immunoBlot, sont difficiles à interpréter car ils peuvent être en défaut par manque de sensibilité (faux négatifs) ou être positifs, signalant un contact ancien mais pas une maladie évolutive (marqueur de contact et non pas de maladie). Les symptômes peuvent donc apparaître à un moment où l'action du système immunitaire est déficiente (état d'immunodéficience lié au stress chronique ou à d'autres infections, suite à traitement de chimiothérapie, etc.).

Il existe environ 300 espèces de *Borrelia*, même si toutes ne sont pas pathogènes. Aux Etats-Unis, beaucoup de borrelioses sont dues à *B. burgdorferi*. En Europe, cependant, d'autres espèces prédominent : *Borrelia garinii*, *B. afzelii*, *B. spielmani* et d'autres encore sont émergentes : *B. miyamotoi*, *B. valaisiana*<sup>6</sup>. Jusqu'à récemment, les tests ELISA étaient réalisés uniquement pour 3 des souches mentionnées. À l'heure actuelle, on arrive à 5 souches, mais ils restent encore peu sensibles (50% de sensibilité)<sup>7</sup>.

Le diagnostic d'une maladie de Lyme chronique est toutefois controversé car les critères cliniques qui définissent la maladie ne sont pas spécifiques. Le typage lymphocytaire et les sérologies d'autres infections (*Babesia*, *Chlamydiae pneumoniae*, *Mycoplasma*, CMV, EBV...) peuvent aider dans la démarche de diagnostic différentiel car un certain nombre de réactivations virales sont à l'origine de tableaux cliniques de fatigue chronique qui pourraient être confondus avec la borreliose. Beaucoup d'espoirs reposent sur le développement de la PCR de borrelioses mais l'écueil reste sa sensibilité extrêmement

variable en fonction du choix de l'échantillon qui sera analysé (sang, liquide articulaire, LCR). Les borrelies ne restent pas longtemps dans le compartiment sanguin !

### Traitement – stratégie thérapeutique globale

Le traitement des formes chroniques n'est en général pas simple pour de multiples raisons.

Tout d'abord, les borrelies peuvent se protéger du système immunitaire et des traitements antibiotiques grâce à des formes variables, kystiques ou biofilms<sup>8</sup>. Ces « *persisters* » peuvent alors être source de rechutes, surtout quand le système immunitaire est déséquilibré et permissif. Ensuite, elles peuvent sécréter des endotoxines, responsables de symptômes variés, mais résistant parfaitement au traitement antibiotique. Enfin, l'association de co-infections rend plus difficile encore la prise en charge des patients et nécessite parfois des associations antibiotique-antifongique-antiparasitaire compliquées. On peut noter également que la borreliose a été décrite comme promotrice de maladies auto-immunes par son mimétisme avec les tissus qui l'hébergent.

L'infection doit être traitée dès l'apparition de l'érythème migrant. Lors de cette phase, la recommandation de la Haute Autorité de Santé (HAS) est de traiter pendant 2 à 3 semaines avec 100 mg de doxycycline 2 fois par jour ou 3g/jour d'amoxicilline. Toutefois, l'expérience montre que cela peut ne pas être suffisant et que des patients ont évolué vers une forme disséminée malgré ce traitement initial. Aussi aujourd'hui, le choix du traitement initial porterait plutôt sur une durée de 4 semaines avec des cyclines ou des macrolides (particulièrement dans le cas des femmes enceintes) à la place de l'amoxicilline, car la *Borrelia* est une bactérie très mobile qui ne reste pas dans le sang mais migre rapidement vers les tissus. Les antibiotiques avec une concentration sérique prédominante sont en général moins efficaces que ceux possédant une concentration tissulaire élevée. Pour traiter les formes neurologiques, on a souvent recours à la ceftriaxone.

Pour faire face à l'infection, la micro-immunothérapie a toute sa place, aussi bien au stade initial -notamment la formule EID-N- pour renforcer l'immunité en complément de l'antibiothérapie, qu'au stade disséminé pour aider à restaurer la compétence immunitaire. En cas de manifestations auto-immunes, on lui préférera la formule EAI ou la formule XFS, s'il existe une réactivation virale associée.

Pour pouvoir aider les patients atteints de formes disséminées de longue date, il est nécessaire de prendre en charge tous les désordres physiologiques qui se sont installés : prendre en charge

les troubles du microbiote et de la perméabilité intestinale, source d'inflammation chronique, gérer cette inflammation chronique (formule de micro-immunothérapie ARTH ou formule INFLAM peuvent être très utiles), traiter les carences en sels minéraux, vitamines et acides gras, revoir l'hygiène de vie, soutenir les mitochondries (la formule MIREG peut être intéressante ici) faire prendre en charge le stress psycho-social, etc. On peut donc conclure que ce n'est pas simple.

## Bibliographie

1. Borréliose de Lyme. Données épidémiologiques : estimation de l'incidence nationale. In Santé Publique France [en ligne]. Santé Publique France, 2 janvier 2018, [consulté le 16 avril 2018]. Disponible sur : [http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-transmission-vectorielle/Borreliose-de-lyme/Donnees-epidemiologiques].
2. Vayssier-Taussat, M., Moutailler S., Michelet L., Devillers E., Bonnet S., Cheval J., et al. Next generation sequencing uncovers bacterial pathogens in ticks in western Europe. PLoS One. 2013, 8(11): e81439.
3. Bonnet S., Michelet L., Moutailler S., Cheval J., Hébert C., Vayssier-Taussat M., Eloit M. Identification of Parasitic Communities within European Ticks Using Next-Generation Sequencing. PLoS Neglected Tropical Diseases. 2014, 8(3): e2753.

4. Johnson L., Wilcox S., Mankoff J., Stricker R.B. Severity of chronic Lyme disease compared to other chronic conditions: a quality of life survey. PeerJ. 2014, 2:e322. Disponible sur : [https://doi.org/10.7717/peerj.322].
5. About Lyme Disease co-infections. In Lymedisease.com. Advocacy, Education & Research [en ligne]. Lymedisease.com, [consulté le 16 avril 2018]. Disponible sur : [https://www.lymedisease.org/lyme-basics/co-infections/about-co-infections/].
6. Cosson J.F., Michelet L., Chotte J., Le Naour E., Cote M., Devillers E., et al. Genetic characterization of the human relapsing fever spirochete *Borrelia miyamotoi* in vectors and animal reservoirs of Lyme disease spirochetes in France. Parasites & Vectors. 2014, 7:233
7. Scook MJ, Puri BK. Commercial test kits for detection of Lyme borreliosis: a meta-analysis of test accuracy. Int J Gen Med. 2016. 18,9. 427-40.
8. Sapi E., Balasubramanian K., Poruri A., Maghsoudlou J.S., Socarras K.M Timmaraju A.V., et al. Evidence of in vitro Existence of *Borrelia* Biofilm in Borreliol Lymphocytoma. Eur J Microbiol Immunol (Bp). 2016, 6(1):9-24.

## Autres ressources

- ECDC communication toolkit on tick-borne diseases. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control; Disponible sur : [http://www.ecdc.europa.eu/en/health-topics/emerging\_and\_vectorborne\_diseases/tick\_borne\_diseases/public\_health\_measures/pages/communication\_toolkit.aspx].
- International Lyme and associated diseases society ([www.ilads.org](http://www.ilads.org)).
- Fédération Française contre les maladies vectorielles à tiques (<http://ffmvt.org/>).

# Les infections virales et leur lien avec les troubles auto-immuns: le rôle essentiel des outils biologiques

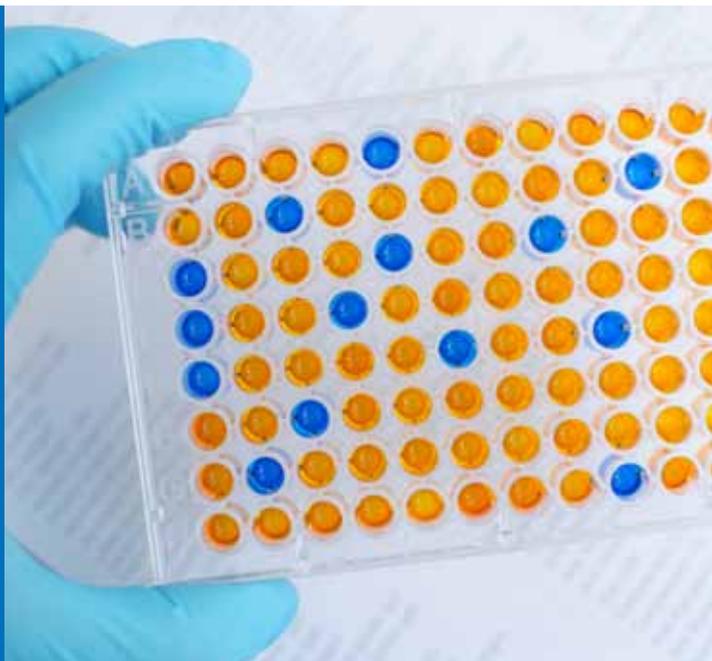
**Dr Frédéric Rimaz, biologiste (Suisse)**

Article basé sur la conférence du Dr Frédéric Rimaz au congrès ICOMi 2017. Retrouvez la présentation originale sur : <http://icomi2017.org/plenary-sessions/>

À l'heure actuelle, les troubles auto-immuns sont l'une des principales causes de morbidité et de mortalité dans les pays développés. Leur étiologie est diverse et multifactorielle. De nombreuses études soulignent le rôle essentiel joué par l'hérédité dans ces troubles, en particulier au niveau des gènes du complexe majeur d'histocompatibilité (en anglais *Major Histocompatibility Complex*). Dans ce sens, on sait que certains haplotypes peuvent manifester une réactivité par rapport aux molécules du soi et/ou, de par leur composition, déclencher des réactions croisées avec des antigènes externes.

Cependant, la génétique ne suffit pas à expliquer l'origine et la progression de ces troubles. Comme cela a été démon-

tré dans plusieurs études, les facteurs environnementaux, notamment les infections virales, jouent également un rôle non négligeable dans ces processus. Ce lien a été mis en évidence pour la première fois en 1976, lorsque Alspagauh M.A. et al ont détecté, dans des échantillons de sérum de patients souffrant de polyarthrite rhumatoïde, la présence d'anticorps dirigés contre des antigènes nucléaires présents dans les lymphocytes B infectés par le virus d'Epstein-Barr (EBV)<sup>1,2</sup>. Lors de recherches postérieures, des anticorps anti-EBV ont également été détectés chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde<sup>3</sup> et/ou du syndrome de Sjögren<sup>4</sup>. Ce virus est également considéré un facteur de risque de développement de la sclérose en plaques<sup>5</sup>.





Bien que l'EBV soit un des virus les plus connus, principalement parce qu'il est très répandu dans la population mondiale, il existe des recherches intéressantes concernant d'autres virus. Par exemple, dans un rapport paru en 2017 il est détaillé deux cas de myasthénie grave survenus suite à une infection antérieure par le virus du Zika<sup>6</sup>. Ou encore, découverts ces dernières années, d'autres exemples de virus comme cités ci-après :

- L'infection par le virus T-lymphotropique humain de type 1 (HTLV-1) et la paraparésie spastique tropicale<sup>5</sup>,
- Le virus du Nil Occidental peut être un facteur de risque dans le développement de maladie auto-immune, il a par exemple été détecté dans des cas de myasthénie grave<sup>7,8</sup>,
- Le cytomégalo virus est un autre virus à risque : on a établi un lien entre ce virus et la sclérose en plaques, le diabète et la polyarthrite rhumatoïde<sup>9,10</sup>.

### Mécanismes utilisés par les virus pour induire des phénomènes auto-immuns

Il existe deux mécanismes principaux qui permettent aux virus de déclencher la perte de la fonction de tolérance dans l'organisme, et donc des phénomènes d'auto-immunité.

#### Le mimétisme moléculaire

Le mimétisme moléculaire est l'un de ces mécanismes. En 1989, Fujinami R.S. et Oldstone M.B. ont montré comment des récepteurs des lymphocytes T (les TCR, de l'anglais *T-Cell Receptors*), spécifiques à certains épitopes microbiens, pouvaient déclencher des réactions croisées avec des antigènes du soi à cause de leur similitude structurelle avec lesdits épitopes<sup>11</sup>. À l'heure actuelle, ce mécanisme a été détecté et mesuré dans plusieurs cas dont l'un des plus connus est celui de l'EBV.

- Il existe des séquences similaires entre l'antigène EBNA-6 et l'haplotype HLA DQ\*0302, souvent présent chez les patients souffrant de polyarthrite rhumatoïde<sup>4,12</sup>.
- C'est également le cas pour certaines séquences répétées d'acides aminés de type glycine-alanine chez l'EBNA-1, qui ont aussi été détectées dans certaines protéines du cytosquelette, notamment la cytotératine et le collagène de type 2<sup>12,13</sup>.
- Il existe une similitude entre la séquence de la glycoprotéine gp110 de l'EBV, qui constitue l'un des principaux antigènes impliqués dans la réplication de ce virus, et l'haplotype HLA DRB1\*0401<sup>13,14</sup>.
- Les lymphocytes T qui reconnaissent spécifiquement l'EBNA-1 possèdent également une forte affinité de reconnaissance d'antigènes de la myéline<sup>15,16</sup>.

### Activation non-spécifique ou indirecte (*Bystander activation*)

Elle est due à la libération non-spécifique d'antigènes du soi, causée par la destruction du tissu, initiée à son tour suite à une réaction inflammatoire contre un pathogène, par exemple. Étant donné que ces antigènes ne sont normalement pas accessibles aux cellules du système immunitaire, ils deviennent susceptibles de déclencher une réaction de la part des cellules auto-réactives. Dans ces cas-là, les virus agissent comme des adjuvants et des activateurs de ces cellules.

À mesure que le processus inflammatoire et la destruction du tissu initiée par l'infection avancent, la libération de plus grandes quantités d'antigènes est favorisée (phénomène connu sous le nom anglais d'*epitope spreading*) ce qui facilite de même la persistance de l'attaque auto-immune<sup>17-19</sup>.

### Autres stratégies des virus pour « duper » le système immunitaire

En plus des mécanismes précédemment cités, certains virus ont recours à d'autres stratégies pour utiliser la réponse immunitaire à leur avantage. Les superantigènes en sont un bon exemple. Il s'agit de molécules capables de se lier simultanément à des zones plus protégées du TCR et à une molécule du CMH classe II. Cette interaction forcée entre la CPA (Cellule présentatrice de l'antigène) portant le CMH et le lymphocyte T portant le TCR déclenche une importante prolifération polyclonale de lymphocytes T et une forte libération de cytokines. Cette stratégie, qui est commune à de nombreux pathogènes, facilite la persistance de la réponse immunitaire et le développement de phénomènes auto-immuns.

Les virus présents dans l'organisme peuvent ensuite favoriser la création de néo-antigènes, altérer certains processus cellulaires comme l'apoptose des cellules infectées, ce qui favorise la survie et « l'immortalisation » des populations auto-réactives, et même bloquer la synthèse de certaines cytokines ou la production en leur faveur de « *cytokine-like molecules* ». L'EBV, par exemple, peut produire un médiateur de type IL-10 (*IL-10 cytokine-like: ebvIL-10*) qui l'aide à échapper à la réponse immunitaire antivirale<sup>20</sup>.

### Quels outils biologiques peut-on utiliser pour évaluer la présence d'infections ?

Parmi les outils d'analyse dont on dispose pour évaluer la présence de virus dans l'organisme et déterminer leur rôle éventuel dans le développement du tableau clinique d'un patient, on peut utiliser entre autres :

- **Les sérologies** : elles déterminent les niveaux d'anticorps présents dans le sérum contre certains pathogènes précis. La symptomatologie et les antécédents médicaux du patient, ainsi que les voyages qu'il a effectués récemment, peuvent nous aider à déterminer quels sont les virus à cibler lors de ces analyses. Cependant, lorsque l'on ne dispose d'aucun indice, on recommande en général de commencer par les plus connus : EBV, cytomegalovirus (CMV), virus de l'herpès, virus varicelle-zona, HIV, etc. Pour réaliser les sérologies, on utilise généralement des techniques immuno-enzymatiques comme le test ELISA ou l'immunoblot (western blot). Il convient de souligner que les résultats des sérologies doivent toujours être interprétés à la lumière de la situation clinique du patient, puisque dans certains cas il peut exister de hauts niveaux d'anticorps sans une réplication virale active.
- **Le typage lymphocytaire ou phénotypique** : il s'agit d'un outil qui permet d'analyser l'état immunitaire du patient de manière globale. En général, les populations lymphocytaires peuvent être détectées via cytométrie en flux, avec des anticorps monoclonaux marqués. Cet outil permet de déterminer si une agression virale ou un processus auto-immun est en cours. Une augmentation des lymphocytes T8 cytotoxiques, de T8 activés ou du récepteur soluble de l'interleukine 2 (sIL-2r) est un indice d'une agression virale. Par contre, des valeurs augmentées de la relation T4/T8, des lymphocytes T4 naïfs ou du sIL-2r, entre autres, peuvent s'associer à des troubles d'origine auto-immune.
- **Le PCR** : il s'agit d'une technique moléculaire de haute précision qui nous permet de déterminer rapidement et directement la présence d'un pathogène dans l'organisme. Elle possède une spécificité et une sensibilité élevées. Il faut souligner cependant que, selon le type d'échantillon, la précision des résultats peut varier et que cette technique ne permet pas de savoir si l'infection est active ou non.
- **Le typage HLA** : il possède un fort caractère prédictif et nous sert donc à évaluer le risque de développer certaines pathologies ou à confirmer certaines suspicions. Pour amplifier et déterminer le HLA, on peut utiliser des méthodes cellulaires, par exemple en détectant les haplotypes du HLA directement sur les cellules avec des anticorps monoclonaux marqués avec des fluorochromes (via la cytométrie en flux) ; ou bien des méthodes moléculaires, via le PCR.

## Conclusion

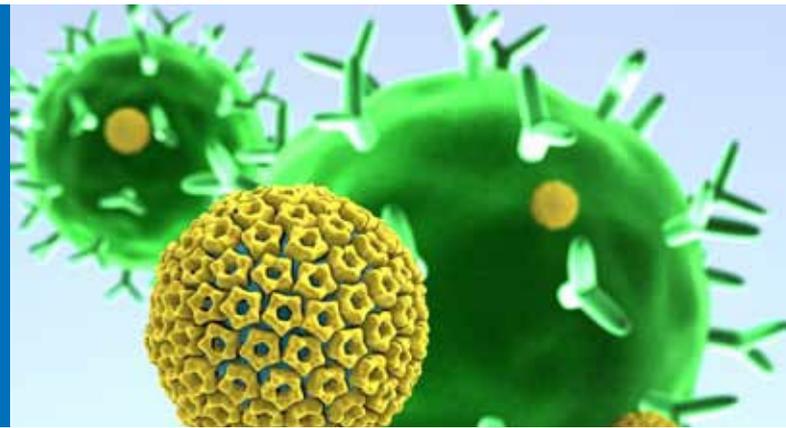
En résumé, le lien étroit qui existe entre l'apparition des maladies auto-immunes et les infections virales est indéniable. Il est indispensable que les médecins et les biologistes travaillent en étroite collaboration pour pouvoir optimiser et/ou mettre au point de nouveaux outils d'analyse afin que l'on puisse déterminer la présence de ces virus dans l'organisme de la manière la plus simple et la plus précise possible, et en récupérant le maximum d'informations.

## Bibliographie

1. Alspaugh, M. A. & Tan, E. M. Serum antibody in rheumatoid arthritis reactive with a cell-associated antigen. Demonstration by precipitation and immunofluorescence. *Arthritis Rheum.* 19, 711–719 (1976).
2. Alspaugh, M. A., Jensen, F. C., Rabin, H. & Tan, E. M. Transformed Epstein-Barr virus Induction of Nuclear Antigen Reactive with Antibody in Rheumatoid Arthritis *J. Exp. Med.* 1018–1027 (1976)
3. Ferrell, P. B. & Tan, E. M. Epstein-Barr (EB)virus antibodies in rheumatoid arthritis. *Springer Semin. Immunopathol.* 4, 181–191 (1981).
4. Fox, R. L., Luppi, M., Pisa, P. & Kang, H. I. Potential role of Epstein-Barr virus in Sjögren's syndrome and rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol. Suppl.* 32, 18–24 (1992).
5. Owens, G. P., Gilden, D., Burgoon, M. P., Yu, X. & Bennett, J. L. Viruses and multiple sclerosis. *Neuroscientist* 17, 659–676 (2011).
6. Molko, N. et al. Zika virus infection and myasthenia gravis: report of 2 cases. *Neurology* 88, 1097–1098 (2017).
7. Oh, U. & Jacobson, S. Treatment of HTLV-I-Associated Myelopathy / Tropical Spastic Paraparesis: Towards Rational Targeted Therapy. *Neurol Clin* 26, 1–15 (2009).
8. Elmer, R., Greco, M., Cofano, P. & Lobreglio, G. Seropositivity for West Nile Virus Antibodies in Patients Affected by Myasthenia Gravis. *J Clin Med Res* 8, 196–201 (2016).
9. Halenius, A. & Hengel, H. Human cytomegalovirus and autoimmune disease. *Biomed Res. Int.* Article ID 472978, (2014).
10. Rothe, K. et al. Latent Cytomegalovirus Infection in Rheumatoid Arthritis and Increased Frequencies of Cytolytic LIR-1+CD8+ T Cells. *Arthritis Rheumatol.* 68, 337–346 (2016).
11. Fujinami, R. S. & Oldstone, M. B. A. Molecular mimicry as a mechanism for virus-induced autoimmunity. *Immunol. Res.* 8, 3–15 (1989).
12. Lotz, M. & Roudier, J. Epstein-Barr virus and rheumatoid arthritis: cellular and molecular aspects. *Rheumatol. Int.* 9, 147–152 (1989).
13. Toussiro, E., Wendling, D., Tiberghien, P., Luka, J. & Roudier, J. Decreased T cell precursor frequencies to Epstein-Barr virus glycoprotein Gp110 in peripheral blood correlate with disease activity and severity in patients with rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 59, 533–538 (2000).
14. Roudier, J. Association of MHC and rheumatoid arthritis. Association of RA with HLA-DR4: the role of repertoire selection. *Arthritis Res.* 2, 217–220 (2000).
15. Lünemann, J. D. et al. EBNA1-specific T cells from patients with multiple sclerosis cross react with myelin antigens and co-produce IFN-gamma and IL-2. *J. Exp. Med.* 205, 1763–1773 (2008).
16. Xiao, D. et al. A meta-analysis of interaction between Epstein-Barr virus and HLA-DRB1\*1501 on risk of multiple sclerosis. *Sci. Rep.* 5, 18083 (2015).
17. Getts, D. R. et al. Targeted blockade in lethal West Nile virus encephalitis indicates a crucial role for very late antigen (VLA)-4-dependent recruitment of nitric oxide-producing macrophages. *J. Neuroinflammation* 9, 246 (2012).
18. Getts, D. R. et al. Ly6c+ 'inflammatory monocytes' are microglial precursors recruited in a pathogenic manner in West Nile virus encephalitis. *J. Exp. Med.* 205, 2319–2337 (2008).
19. Zipris, D. et al. TLR activation synergizes with Kilham rat virus infection to induce diabetes in BBDR rats. *J. Immunol.* 174, 131–142 (2005).
20. Yoon, S. II et al. Epstein-Barr virus IL-10 engages IL-10R1 by a two-step mechanism leading to altered signaling properties. *J. Biol. Chem.* 287, 26586–26595 (2012).

# Le virus d'Epstein-Barr : déclencheur viral de la sclérose en plaques ?

Dr Walter Wührer (Salzbourg, Autriche)



## Introduction

À une époque reculée de notre histoire, la capacité à avoir de fortes réactions inflammatoires était vitale et considérée comme un avantage sélectif. De nos jours, l'inflammation chronique ou *silent inflammation* est toutefois perçue comme une caractéristique commune de la plupart des maladies qui touchent la population<sup>1</sup>, dont la sclérose en plaques (SEP), qui affecte plus de 2,5 millions de personnes dans le monde<sup>2</sup>. Il s'agit d'une maladie auto-immune et neurodégénérative qui conduit à la détérioration des gaines de myéline et des axones du tissu nerveux.

Malgré des recherches intenses, l'étiologie de la SEP reste jusqu'à aujourd'hui inexpliquée. Selon certaines hypothèses reconnues, elle serait multifactorielle et provoquée par l'interaction d'une prédisposition génétique (par exemple, présence de certaines variantes du système HLA<sup>3,4,5</sup>) et des facteurs environnementaux<sup>6,7</sup>, qui altèrent la tolérance du système immunitaire aux auto-antigènes. Dans ce contexte, un microbiote intestinal pro-inflammatoire est entre autre considéré comme un facteur de risque pour la SEP. Ce qui est à son tour étroitement lié à la dysbiose intestinale<sup>8</sup>, aux hypersensibilités retardées à des allergènes primaires typiques médiées par des anticorps IgG 1-4, dont le lait de vache (béta-lactoglobuline), les œufs de poule (ovoglobuline) et le blé (gliadine)<sup>9,10</sup>, et à la perméabilité intestinale (*Leaky Gut Syndrome*)<sup>11,12</sup>. La pollution en métaux lourds, la carence en vitamine D, le stress psychique et les infections seraient aussi de possibles facteurs déclencheurs de pathologies inflammatoires telles que la SEP<sup>6,7</sup>. Parmi les nombreux agents pathogènes présumés, le virus d'Epstein-Barr (EBV) est considéré comme étant un important déclencheur infectieux de cette maladie auto-immune<sup>6</sup>. Dans les lignes suivantes, je vais aborder plus en détail le rôle que le EBV joue dans la SEP. Mais permettez-moi auparavant de résumer rapidement les principales caractéristiques de ce virus.

## Primo-infection et réactivation de l'EBV

Plus de 90% des humains sont infectés au cours de leur vie par ce virus à ADN. En général, la primo-infection a lieu dans l'enfance et est asymptomatique. Chez l'adolescent et le jeune adulte, cette infection récente peut néanmoins se manifester par une fièvre de Pfeiffer (mononucléose infectieuse)<sup>13</sup>. Les symptômes typiques en sont des maux de gorge à répétition, des ganglions lymphatiques gonflés et parfois des poussées de fièvre. En raison de l'augmentation des différentes cytokines pro-inflammatoires liées à l'infection, peut se manifester ce que l'on appelle le *sickness behaviour*, réponse de l'organisme caractérisée par des symptômes tels que : fatigue, faiblesse physique, repli sur soi, etc.<sup>14</sup>

Comme d'autres virus de l'herpès, l'EBV persiste dans l'organisme toute la vie après la primo-infection, demeurant latent dans les lymphocytes-B, maintenu sous contrôle principalement par les cellules T CD8+<sup>13</sup>. De nombreux facteurs de stress, tant sur le plan physique que psychique, peuvent contribuer à une défaillance du contrôle exercé par le système immunitaire et à la réactivation de l'EBV. Une dérégulation voire un blocage du récepteur de la vitamine D (RVD) par des microorganismes intracellulaires comme l'EBV semble aussi jouer un rôle de plus en plus important<sup>15</sup>. Les recherches actuellement menées par le prix Nobel et virologue Harald zur Hausen sont elles aussi intéressantes ; elles suggèrent en effet que les particules virales (molécules d'ADN monocaténaïres), notamment présentes dans le lait et la viande de bœuf, induisent, en cas de carence en vitamine D, une augmentation de l'expression du facteur de croissance transformant bêta (TGF- $\beta$ /*Transforming growth factor beta*) et peuvent réactiver les virus de l'herpès (en particulier l'EBV dans le système nerveux central)<sup>16</sup>.

## Preuves existantes du rôle de l'EBV dans la SEP

Comme évoqué ci-dessus, l'EBV joue un rôle en tant que facteur infectieux dans la sclérose en plaques et de plus en plus d'études scientifiques appuient cette thèse.

- Dans une étude prospective, il a été démontré que les personnes séronégatives pour l'EBV ne développaient que rarement une sclérose en plaques, alors qu'après une séroconversion le risque de développer cette maladie augmentait nettement. Ce risque est encore plus grand quand l'infection a lieu à la fin de l'enfance ou pendant l'adolescence. En outre, le risque tardif de développer une SEP est multiplié par vingt par rapport aux personnes séronégatives quand la primo-infection s'accompagne de symptômes de la mononucléose infectieuse<sup>6,17</sup>.
- Des études séroépidémiologiques montrent également que la quasi-totalité des personnes atteintes de SEP (>99%) sont séropositives à l'EBV mais pas à d'autres virus connus jusqu'à présent<sup>18</sup>. D'autre part, il a été prouvé que les patients atteints de SEP présentaient, dans le sérum et dans le plasma, des taux d'IgG élevés contre certaines protéines EBV (en particulier, l'EBNA1) plusieurs années avant la première manifestation de la maladie ; cette augmentation des anticorps serait liée au risque de développer une SEP<sup>17</sup>. Dans le liquide cébro-spinal des personnes atteintes de SEP, on a aussi constaté des niveaux élevés d'anticorps spécifiques à l'EBV<sup>18</sup>.
- Les études actuelles attirent l'attention sur le fait que ce virus est présent et transcriptionnellement actif dans le cerveau de la plupart des personnes atteintes de SEP, ce qui vient renforcer la thèse de son rôle dans la pathogenèse de la SEP. Dans ce sens, la présence de lymphocytes-B infectés par l'EBV dans les lésions cérébrales des personnes souffrant de SEP a été démontrée. Nous avons en outre la preuve que non seulement les cellules-B mais aussi les astrocytes et les microglies peuvent être infectés par ce virus<sup>19</sup>.

La littérature propose différents mécanismes par lesquels des pathogènes en général et l'EBV en particulier peuvent déclencher une maladie auto-immune.

## Mécanismes potentiels de l'auto-immunité associée à un virus

- Le concept le plus connu est celui de la réactivité croisée (ou mimétisme moléculaire). Il s'agit, dans le cadre d'une infection, de l'activation de cellules auto-réactives en rai-

son de la similitude structurelle entre les peptides microbiens et les molécules de l'organisme<sup>18,20</sup>. Les personnes souffrant de SEP disposent d'un nombre plus important de cellules T dirigées spécialement contre la protéine EBNA1 qui ciblent aussi les antigènes de la myéline<sup>21</sup>. Il est suggéré que des anticorps contre la protéine EBNA1 peuvent avoir une réactivité croisée avec la protéine basique de la myéline (PBM)<sup>22</sup>.

- Les cellules auto-réactives peuvent aussi être activées par un mécanisme dit « d'activation bystander ». Il est admis que, lors de processus d'inflammation, initiés par exemple par des infections, sont activées des cellules présentatrices d'antigènes qui présentent des auto-antigènes à des cellules-T ou B auto-réactives<sup>20</sup>.
- Selon une autre hypothèse, dans les maladies auto-immunes comme la SEP se produit l'expansion clonale de cellules-B auto-réactives infectées par l'EBV dans l'organe cible (comme par exemple le cerveau), où elles libèrent des auto-anticorps et des signaux de co-stimulation qui empêchent l'apoptose de cellules-T auto-réactives. C'est une déficience en cellules-T CD8+ d'origine génétique qui semble sous-jacente à ce mécanisme et parmi lequel le système immunitaire n'est plus en mesure de garder sous contrôle l'infection par EBV.
- Une carence en vitamine D peut également conduire à une réduction des lymphocytes-T cytotoxiques et perturber ainsi de plus en plus la réponse immunitaire face à l'EBV<sup>23</sup>.

Finalement, non seulement les différents modèles de développement de l'auto-immunité ne s'excluent pas, mais ils se complètent les uns les autres.

J'aimerais maintenant présenter au moyen d'un cas clinique ma stratégie de diagnostic et de thérapie en cas de sclérose en plaques et d'infection active par l'EBV.

## Cas clinique

### Anamnèse

La patiente est une jeune âgée de 28 ans. En janvier 2017, suite à une phase de stress intense, elle a soudainement présenté des paresthésies croissantes dans la région abdominale puis sur les bras et les jambes, aggravées avec la prise de bains d'eau chaude. Suite à des examens effectués au service de neurologie, le diagnostic de « sclérose en plaques » a été posé et un traitement avec l'interféron (Rebif®) a été instauré. La pa-



tiente a néanmoins interrompu peu de temps après le traitement à cause des effets secondaires. L'IRM crânienne réalisée en mars 2017 a révélé la présence de lésions inflammatoires typiques de la SEP.

Il est aussi important pour l'anamnèse de souligner que cette patiente prend la pilule depuis dix ans et qu'elle souffre d'un herpès labial récidivant se manifestant en particulier dans les moments de stress. Aucun traitement endodontique ni amalgame dentaire n'est à signaler.

Elle est venue dans mon cabinet en avril 2017 en quête d'une approche diagnostique et thérapeutique globale. Je demande différents tests de laboratoire afin de pouvoir mettre en place une stratégie thérapeutique adaptée aux besoins de cette patiente.

### Approche diagnostique

- Sérologie virale :** Comme pour d'autres patients atteints de SEP, cette personne présente aussi des signes de réactivation de l'EBV (>Fig. 1), constatés par les résultats sérologiques l'EBV IgG-EA. Il convient aussi de signaler que des études actuelles démontrent une relation entre la concentration des anticorps contre ce virus et la gestion générale du stress<sup>24,25</sup>. Ainsi, les taux élevés d'anticorps anti-EBV observés chez cette patiente sont un reflet d'un fort sentiment de stress. Pour des raisons pratiques, nous n'avons pas réalisé d'autres tests d'immunofluorescence plus spécifiques étant donné que l'anamnèse avait confirmé la présence du virus herpès simplex et la sérologie celle du virus d'Epstein-Barr.
- Typage lymphocytaire :** Cet examen en laboratoire montre l'état immunitaire actuel. Il est à noter pour cette patiente (> Fig.2) une non-adaptation du système immunitaire dans le sens d'une hyporéactivité sélective (diminution des lymphocytes-T8). On constate aussi que les paramètres suivants, qui représentent le potentiel immunitaire contre les infections virales, présentent une

forme de cathédrale : pour les cellules-T8 cytotoxiques (T8c), les cellules-T8 sénescents (T8s) et le ratio T8c/T8s. Cette configuration est en principe plus favorable qu'une forme en escalier ou en podium. Toutefois, on constate une tendance à une diminution des cellules-T8 cytotoxiques qui jouent un rôle important dans la lutte contre le virus. Les lymphocytes-B, inférieurs à la limite, reflètent entre autres les inflammations et l'immunodéficience dans la région de la muqueuse (notamment au niveau intestinal et ORL). La même tendance est attestée pour les cellules-T régulatrices (T-reg), reflétant un risque accru d'auto-immunité.

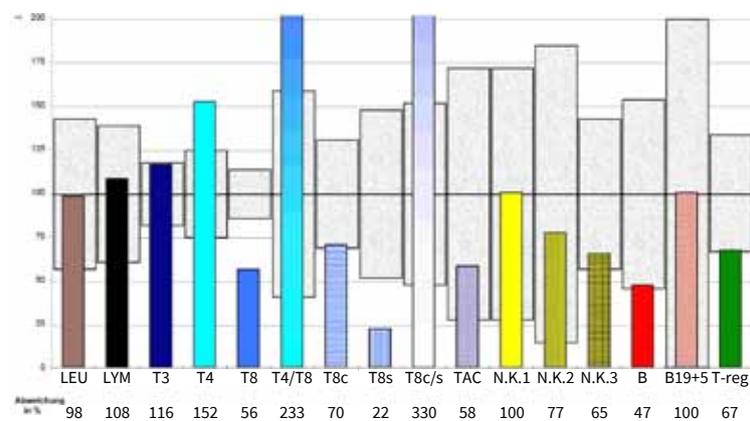


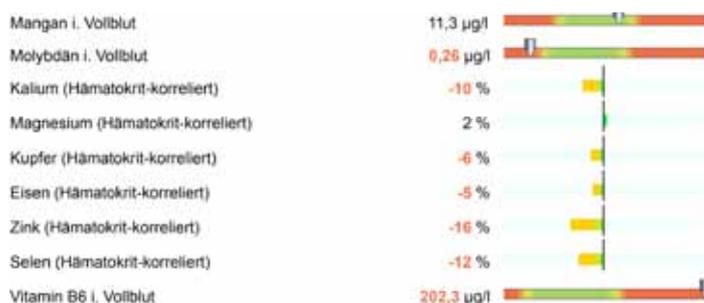
Fig. 2 Typage lymphocytaire de la patiente

- Analyse des micronutriments du sang total et ratio calcidiol/calcitriol :** On observe une carence en différents micronutriments (> Fig. 3). Les valeurs de la 25-OH vitamine D (calcidiol) étant de 28 ng/ml se trouvent en dessous des limites de référence (80 à 120 ng/ml). Pour déterminer s'il y a en plus un blocage du RVD, on détermine aussi le taux de 1,25-OH-2 vitamine D3 (calcitriol) ainsi que le ratio calcidiol/calcitriol, un quotient de calcitriol (ng/l) par le calcidiol (ng/l) inférieur à 1,3 étant une indication de ce trouble (protocole Marshall). Cette analyse permet de conclure que chez cette patiente le récepteur de la vitamine D fonctionne.

### Viruserologie

EBV VCA IgG-AK	116	E/ml	(< 20)	( ) ->
EBV VCA IgM-AK	< 10	E/ml	(< 20)	( * )
Graubereich: 20 - 40 E/ml				
EBV EA IgG	34	E/ml	(< 10)	( ) ->
Graubereich: 10 - 40 E/ml				
EBNA 1 IgG	588	E/ml	(< 5)	( ) ->
Graubereich: 5 - 20 E/ml				

Fig. 1 : Sérologie virale de la patiente



**Fig. 3 : Analyse des micronutriments de la patiente**

De haut en bas: Manganèse (sang total), Molybdène (sang total), Potassium (hématocrite), Magnésium (hématocrite), Cuivre (hématocrite), Fer (hématocrite), Zinc (hématocrite), Sélénium (hématocrite), vitamine B6 (sang total).

- **Diagnostic gastro-intestinal** : Le taux élevé d'alpha 1-antitrypsine dans les selles signale un syndrome de Leaky gut. De plus, on observe une augmentation de la calprotectine dans les selles et dans le sérum. Les résultats du dosage sérique de la calprotectine, avec des valeurs de CRP normale, sont un marqueur d'inflammation silencieuse.

### Stratégie thérapeutique

Suite à l'analyse des résultats du laboratoire, j'élabore pour la patiente le plan de traitement suivant :

- **Micro-immunothérapie** : Formule EBV (1 capsule/jour pendant 3 mois) : Cette formule vise à inhiber la répllication de l'EBV par l'intermédiaire de l'acide nucléique spécifique SNA®-EBV et de soutenir la réponse immunitaire dans la lutte contre ce virus en fournissant des substances immunorégulatrices comme les cytokines en *low & ultra-low doses*<sup>26</sup>.
- **Traitement par perfusion de vitamine C à haute dose** (15 g par voie intraveineuse/ 1 fois par semaine pendant au moins 10 semaines) : Cette approche thérapeutique vise aussi à contrecarrer la répllication du virus<sup>27</sup>. En outre, ce traitement atténue le symptôme de fatigue souvent présent dans la SEP<sup>28</sup>, probablement grâce à l'inhibition des signaux pro-inflammatoires<sup>29</sup>. La vitamine C favorise également la remyélinisation.<sup>30</sup>
- **Supplémentation en micronutriments** : La prise de vitamine D est augmentée en hiver de 2000 UI par jour à 4000 UI par jour. Le zinc est important aussi bien pour le récepteur de la vitamine D qu'en cas de maladie auto-immune et pour l'élimination des métaux lourds ; dans ce cas, il est administré sous la forme de citrate de zinc à raison d'au moins 30 mg/jour. En tant qu'important antioxydant, le sélénium est administré sous forme de sélé-

nite de sodium inorganique à raison de 200 µg/jour. Les autres substances manquantes doivent être apportées par l'alimentation en plus grandes quantités en même temps que la muqueuse de l'intestin se régénère.

- **Régénération de la muqueuse de l'intestin** : Colibigen® est une solution libre de protéines et cellules, composée de produits métaboliques d'*Escherichia coli*, qui agit comme un inhibiteur de l'inflammation et un régulateur de l'immunité. Le traitement consiste en 2 x 5 ml (1TL) par jour sur environ 2 à 3 mois. Il est important de préciser que la patiente est prête à suivre le régime Werthmann (absence d'allergènes primaires du lait de vache et des œufs de poule) afin de limiter encore l'activation immunitaire de l'intestin. En cas de fortes altérations sur le plan inflammatoire, il est possible d'utiliser en soutien la formule MICI (par exemple, 1 capsule par jour, 10 jours par mois).

Lors de l'examen de contrôle, trois mois après, la patiente se sent nettement plus vive. Aucun herpès labial n'est apparu pendant cette période. Les infections par le virus herpès simple sont souvent secondaires dans un contexte d'immuno-déficience induite par une réactivation de l'EBV. Un traitement par la formule HERP n'est donc pas primordial. C'est ainsi que le traitement antiviral est stoppé temporairement pour introduire un traitement anti-inflammatoire :

- **Formule de micro-immunothérapie SEP** : Cette formule élaborée spécifiquement pour traiter la SEP contient des substances immunomodulatrices (cytokine, chémokine, facteurs de croissance etc.), des acides nucléiques spécifiques et des substances neuroprotectives/neurotropes en *low & ultra-low doses*. Son objectif est d'enrayer les processus neuro-inflammatoires associés à cette maladie et d'encourager la régénération des structures endommagées<sup>31</sup>. En général, je recommande de prendre ce 1 capsule/jour pendant au moins trois mois. Le cas échéant, il est possible d'administrer en plus la formule ARTH (jusqu'à 3 capsules/jour en cas de forts signes d'inflammation). Enfin, on peut envisager un traitement de soutien selon l'évolution avec la formule SEP (10 capsules par mois).
- **Autres substances aux effets anti-inflammatoires** : La réaction inflammatoire peut être atténuée grâce à des agents thérapeutiques comme le curcuma (environ 3000 mg de curcuminoïde par jour), l'oliban (environ 1500 mg d'acide boswellique par jour), ainsi que les acides gras Oméga-3 (EPA/acide eicosapentaénoïque environ 1600 mg et DHA/acide docosahexaénoïque environ 1200 mg par jour). Les doses peuvent être légèrement réduites ou adaptées en fonction des dosages sériques de TNF-α et/ou de calprotectine en cours de traitement.



- **Conseils nutritionnels** : Je recommande à la patiente d'éviter l'ingestion d'acides gras saturés d'origine animale en raison de leurs effets pro-inflammatoires et d'ingérer plutôt des huiles végétales de grande qualité comme l'huile de lin pour leurs effets anti-inflammatoires. En outre, il faut à mon avis éviter les produits laitiers de vache pour les raisons déjà mentionnées.

*Conseil aux micro-immunothérapeutes : Il ne faut pas, à mon sens, employer en même temps un traitement anti-infectieux et un traitement anti-inflammatoire car des signaux contraires sont alors transmis à l'organisme. C'est dans ce sens que je recommande de ne pas administrer la formule micro-immunothérapeutique INFLAM (signaux immunosuppresseurs) en même temps que la formule EID (immunoactivateur en cas d'hyporéactivité/lymphopénie). En cas d'hyperréactivité/lymphocytose, on peut à nouveau utiliser la formule EAI au lieu de la formule EID. Il est également recommandé d'utiliser la formule XFS en cas d'infection par l'EBV et de présence concomitante d'une hyperactivité/lymphocytose.*

## Évolution

La patiente ne présente plus de symptômes au bout de quelques semaines de traitement. Heureusement elle a interrompu la prise de la pilule contraceptive et elle suit, comme mentionné auparavant, le régime Werthmann (sans les allergènes primaires présents dans le lait de vache et les œufs de poule). Elle ne présente plus d'herpès. Elle prend à bras le corps les questions émotionnelles et apprend à éviter le stress et à appliquer des techniques de détente. Une RMN crânienne un an après la première imagerie ne montre aucune nouvelle lésion, les lésions primaires ont diminué et presque entièrement guéri. Le traitement qu'elle va maintenant suivre sera ajusté en fonction de son état clinique et des résultats des tests réalisés en laboratoire et il sera accordé une attention particulière au développement de la « cathédrale virale » et des cellules-T régulatrices (Treg) dans le statut immunitaire.

## Conclusion

La sclérose en plaques est une maladie complexe causée par la coïncidence de différents facteurs, dont le virus d'Epstein-Barr, qui semble jouer un rôle important. Selon un large diagnostic des causes sur différents plans, il est possible d'avoir spécifiquement un impact sur les processus pathologiques grâce à la micro-immunothérapie dans le cadre d'un plan de traitement global. Le cas clinique présenté dans cet article illustre les résultats positifs qui peuvent être atteints grâce à une approche globale. Bien entendu, la période d'observation est trop courte pour pouvoir porter un jugement durable sur l'efficacité du plan de traitement mis en place.

## Bibliographie

1. Straub RH, Schradin C. Chronic inflammatory systemic diseases: An evolutionary trade-off between acutely beneficial but chronically harmful programs. *Evol Med Public Health*. 2016;2016(1):37-51.
2. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet*. 2008;372(9648):1502-1517.
3. Sawcer S et al. Genetic risk and a primary role for cell-mediated immune mechanisms in multiple sclerosis. *Nature*. 2011;476(7359):214-219.
4. Beecham AH et al. Analysis of immune-related loci identifies 48 new susceptibility variants for multiple sclerosis. *Nat Genet*. 2013 Nov;45(11):1353-1360.
5. Dyment DA, Ebers GC, Sadovnick AD. Genetics of multiple sclerosis. *Lancet Neurol*. 2004;3(2):104-110.
6. Ascherio A, Munger KL. Environmental risk factors for multiple sclerosis. Part I: the role of infection. *Ann Neurol*. 2007;61(4):288-299.
7. Ascherio A, Munger KL. Environmental risk factors for multiple sclerosis. Part II: Non-infectious factors. *Ann Neurol*. 2007;61(6):504-513.
8. Chen J. et al. Multiple sclerosis patients have a distinct gut microbiota compared to healthy controls. *Sci. Rep*. 2016; 6:28484.
9. Lammers KM et al. Gliadin induces an increase in intestinal permeability and zonulin release by binding to the chemokine receptor CXCR3. *Gastroenterology*. 2008;135(1):194-204.e3.
10. Werthmann K. Kuhmilch- und Eiweißallergien bei Kindern: Sichere Diagnose - erfolgreiche Therapie. Sonntag Verlag. 2004.
11. Fasano A. Zonulin and its regulation of intestinal barrier function: the biological door to inflammation, autoimmunity, and cancer. *Physiol Rev*. 2011;91(1):151-175.
12. Fasano A. Intestinal zonulin: open sesame! *Gut*. 2001;49(2):159-162.
13. Cohen JL. Epstein-Barr virus infection. *N Engl J Med*. 2000;343(7):481-492.
14. Dantzer R. Cytokine, Sickness Behavior, and Depression. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2009;29(2):247-264.
15. Yenamandra SP et al. Epstein-Barr virus encoded EBNA-3 binds to vitamin D receptor and blocks activation of its target genes. *Cell Mol Life Sci*. 2010;67(24):4249-4256.
16. zur Hausen H. Risk factors: What do breast and CRC cancers and MS have in common? *Nat Rev Clin Oncol*. 2015;12(10):569-570.
17. Ascherio A, Munger KL. Epstein-barr virus infection and multiple sclerosis: a review. *J Neuroimmune Pharmacol*. 2010;5(3):271-7.
18. Pender MP, Burrows SR. Epstein-Barr virus and multiple sclerosis: potential opportunities for immunotherapy. *Clin Transl Immunology*. 2014;3(10):e27.
19. Hassani A et al. Epstein-Barr virus is present in the brain of most cases of multiple sclerosis and may engage more than just B cells. *PLoS One*. 2018;13(2):e0192109.
20. Fujinami RS et al. Molecular mimicry, bystander activation, or viral persistence: infections and autoimmune disease. *Clin. Microbiol. Rev*. 2006;19(1):80-94.
21. Lünemann JD et al. EBNA1-specific T cells from patients with multiple sclerosis cross react with myelin antigens and co-produce IFN- $\gamma$  and IL-2. *J Exp Med*. 2008;205(8):1763-1773.
22. Mameli G et al. Epstein-Barr virus and Mycobacterium avium subsp. paratuberculosis peptides are cross recognized by anti-myelin basic protein antibodies in multiple sclerosis patients. *J Neuroimmunol*. 2014;270(1-2):51-55.
23. Pender MP. CD8+ T-Cell Deficiency, Epstein-Barr Virus Infection, Vitamin D Deficiency, and Steps to Autoimmunity: A Unifying Hypothesis. *Autoimmune Dis*. 2012;2012:189096.
24. Brook MJ et al. The Effect of Perceived Stress on Epstein-Barr Virus Antibody Titers in Appalachian Ohio Women. *Neuroimmunomodulation*. 2017;24(2):67-73.
25. Borders AE et al. The relationship between self-report and biomarkers of stress in low-income reproductive-age women. *Am J Obstet Gynecol*. 2011;203(6):577.e1-8.
26. Reig L. Mikroimmuntherapie bei EBV-Infektionen. *Newsletter MeGeMIT*. 2016;77.
27. Mikirova N, Hunninghake R. Effect of high dose vitamin C on Epstein-Barr viral infection. *Med Sci Monit*. 2014;20:725-732.
28. Morris G, Maes, M. Myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome and encephalomyelitis disseminata/multiple sclerosis show remarkable levels of similarity in phenomenology and neuroimmune characteristics. *BMC Medicine*, 2013;11(1), 205.
29. Suh SY et al. Intravenous vitamin C administration reduces fatigue in office workers: a double-blind randomized controlled trial. *Nutr J*. 2012;11:7.
30. Guo YE et al. Vitamin C promotes oligodendrocytes generation and remyelination. *Glia* 2018 [Ahead of print].
31. Morris G, Maes, M. Myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome and encephalomyelitis disseminata/multiple sclerosis show remarkable levels of similarity in phenomenology and neuroimmune characteristics. *BMC Medicine*, 2013;11(1), 205

# Les activités de l'institut

**HelpMi**  
[helpmi@microimmuno.fr](mailto:helpmi@microimmuno.fr)

▶ Votre plateforme médicale **HelpMI** dédiée à la micro-immunothérapie exclusivement pour les professionnels de la santé :



- ▶ Des questions sur la micro-immunothérapie et ses applications ?
- ▶ Besoin d'aide sur la manière de la prescrire ?
- ▶ Une demande de conseils sur l'interprétation des bilans biologiques ?
- ▶ Des interrogations sur la synergie avec d'autres approches thérapeutiques ?

**Notre équipe de médecins-experts en micro-immunothérapie est à votre écoute !**

Envoyez vos questions par mail à l'adresse : [helpmi@microimmuno.fr](mailto:helpmi@microimmuno.fr)

Nos médecins prendront contact avec vous.



## Formation en ligne

- ▶ Avant de participer à nos formations, nous vous invitons à suivre la formation de base à la micro-immunothérapie sur notre site Internet <http://elearning3idi.org>
- ▶ **Afin de suivre nos formations en ligne, vous devez adhérer à notre association (60 € l'année). Votre adhésion vous permettra de suivre nos formations online autant de fois que vous le souhaitez.**
- ▶ **Complétez votre bulletin d'adhésion sur notre site ([www.microimmuno.fr](http://www.microimmuno.fr)), ou à la page 15.**



## Séminaires de formation

**Attention changement de date !**  
Samedi 30 juin 2018

PARIS L'inflammation

Vendredi 12 octobre 2018

PARIS Module 1 : Introduction à la micro-immunothérapie

Samedi 13 octobre 2018

PARIS Module 2 : Les outils biologiques utilisés en micro-immunothérapie

Vendredi 9 novembre 2018

PARIS Module 3 : Perfectionnement en micro-immunothérapie

Samedi 10 novembre 2018

PARIS La maladie de Lyme

Nombre de formations	Tarif Adhérent	Tarif Non adhérent
1 formation	96 €	120 €
2 formations	176 €	220 €
3 formations	240 €	300 €
4 formations	312 €	390 €



### ► Pour vous inscrire :

*Par courrier :* Institut Français de Micro-immunothérapie - IFMI - 18 rue Georges Clemenceau - 85700 Pouzauges

*Par téléphone :* **02 51 57 53 60**

*Par E-mail :* [ifmi@microimmuno.fr](mailto:ifmi@microimmuno.fr)



## Congrès 2018

L'Institut Français de Micro-immunothérapie sera présent aux congrès suivants :

► **Du 18 au 19 mai 2018 : Bruxelles**

**19ème congrès organisé par l'association ODENTH : « Les alternatives naturelles aux antibiotiques »**

L'Institut Français de Micro-immunothérapie tiendra un stand.

► **Du 31 mai au 2 juin 2018 : Saint Raphaël (83)**

**congrès du G.R.A.I.N. : « Vivre en bonne santé durablement »**

L'Institut Français de Micro-immunothérapie tiendra un stand.



## Adhésion à l'Institut Français de Micro-immunothérapie

*Si vous souhaitez également devenir adhérent de l'Institut Français de Micro-immunothérapie, veuillez cocher cette case et nous adresser votre règlement à l'adresse suivante : Institut Français de Micro-immunothérapie - IFMi - 18 rue Georges Clemenceau - 85700 Pouzauges*

**Souhaite devenir adhérent de l'Institut Français de Micro-immunothérapie pour 1 an, au tarif de 60 €.**

Par votre adhésion, vous soutenez et développez la diffusion et l'enseignement de la Micro-Immunothérapie.

**Votre adhésion vous permet de :**

- suivre les formations online sur le site [www.microimmuno.fr](http://www.microimmuno.fr)
- recevoir la newsletter mensuelle par e-mail gratuitement
- bénéficier de 20% de réduction sur toutes les participations à une formation de l'Institut Français de Micro-immunothérapie
- bénéficier de 20% de réduction sur toutes les publications de l'Institut Français de Micro-immunothérapie



Institut Français de  
Micro-immunothérapie

**Institut Français de Micro-immunothérapie**

49 rue Ponthieu

75008 Paris

Tél : +33 (0) 1 86 95 41 63

E-mail : [ifmi@microimmuno.fr](mailto:ifmi@microimmuno.fr)

 [@microimmuno\\_fr](https://twitter.com/microimmuno_fr)

**Editeur : Institut Français de Micro-immunothérapie**

**Directeur de la publication : Emmanuel Dubuisson**

**Responsable de la rédaction : Anne Gaborit**

**Imprimé par : Imprimerie Liaigre, 85700 POUZAUGES**

**Parution / dépôt légal : Mai 2018**

**ISSN : en cours d'obtention**